

Molekulare Epidemiologie von *M. abscessus* bei Mukoviszidose-Patienten in Deutschland (MOMA-CF) (Projekt-Nr. 2003)

Beteiligte Wissenschaftler: PD. Dr. Dr. M. Hogardt, Universitätsklinikum der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, Frankfurt/Main
Prof. Dr. Florian Maurer, Leibnitz-Lungenzentrum, Nationales Referenzzentrum für Mykobakterien, Borstel
Prof. Dr. Stefan Niemann, Leibnitz-Lungenzentrum, Nationales Referenzzentrum für Mykobakterien, Borstel

Laufzeit: 14 Monate; 15. März 2020 – 14. Mai 2021
kostenneutral verlängert bis 15. Dezember 2021

Fördervolumen: 19.750 €

Ziel des Projekts:

M. abscessus kann bei Mukoviszidose (Cystische Fibrose, CF) zu schweren Infektionen der Lunge, zur chronischen Lungeninfektion mit einer signifikanten Verschlechterung der Lungenfunktion und sogar zum Ausschluss von einer Lungentransplantation führen. Der Prävention von Infektionen mit diesem Erreger kommt daher eine besondere Bedeutung zu, wofür das Verständnis der Übertragungswege und damit der molekularen Populationsstruktur essentiell ist. Bei *M. abscessus* handelt es sich um einen Keim, der überall in der Umwelt vorkommt. Bisher ist nicht abschließend geklärt, ob eine Infektion bei CF-Patienten primär von einem Umweltreservoir ausgeht oder auch durch eine Mensch-zu-Mensch Übertragung, z.B. im Rahmen von Krankenhausaufenthalten, zustande kommen kann. Ziel dieser Arbeit war es, die Häufigkeit nicht-tuberkulöser Mykobakterien (NTM) bei CF detailliert zu beschreiben und vor allem die molekulare Epidemiologie von *M. abscessus* mittels Gesamtgenom-Sequenzierung zu untersuchen. Zudem sollte die Häufigkeit der Subspezies (Unterarten) von *M. abscessus*, die Häufigkeit klinisch relevanter Resistenzmutationen und das Risiko möglicher nosokomialer Transmissionen (Übertragung im Krankenhaus, beim Arzt) genauer untersucht werden, um diese im Kontext der Verbreitung international zirkulierender klonaler Typen zu bewerten. Klonale Typen sind aus einem ursprünglichen Bakterium entstanden und durch genetische Übereinstimmung ihres Erbgutes (Genoms) gekennzeichnet. Hierfür sollten Ganzgenomsequenzen möglichst zahlreicher klinischer *M. abscessus* CF-Isolate (MOMA-CF Kohorte) ermittelt und mit denen international verbreiteter Klone verglichen werden.

Ergebnisse:

Eine Auswertung der Daten zu NTM des deutschen CF-Registers von 2015-2020 ergab, dass

seit 2017 die NTM-Prävalenz stabil bei etwa 3 % liegt, wobei einschränkend zu sagen ist, dass Patienten, die kein Sputum produzieren, auch ohne Untersuchung als negativ bewertet wurden. *M. abscessus* und *M. avium*-Komplex (MAC) überwiegen im Auswertzeitraum mit einer jährlichen Häufigkeit von 46,6-62,3 % bzw. 15,1-36,3 % bezogen auf alle positiven NTM-Nachweise (andere NTM-Spezies: 19,6-23,7 %). Bei denen im Rahmen des MOMA-CF Projektes sequenzierten 154 *M.-abscessus*-Isolaten war die Subspezies-Verteilung wie folgt: *M. abscessus* subsp. *abscessus* (67,5 %) > *M. abscessus* subsp. *massiliense* (28,5 %) > *M. abscessus* subsp. *bollettii* (4 %). Unter den nach phylogenetischer Analyse molekular nah verwandten Isolaten (SNP-Distanz < 125) sind 37,5 % aller Isolate mit den bekannten international verbreiteten sog. dominant-zirkulierenden Klonen (DCCs) verwandt, was anzeigt, dass diese auch in Deutschland verbreitet sind. Bei sehr nah verwandten Isolaten (SNP-Distanz < 25) finden sich dagegen sowohl intra- als auch, wie zu erwarten, interpersonelle *M. abscessus*-Isolate, wenngleich intrapersonelle Isolate untereinander näher verwandt sind. Nur bei 4 d25-Clustern fanden sich Isolate je nur eines CF-Zentrums, wobei bei der Nachuntersuchung keine Hinweise auf direkte Übertragungen zwischen Patienten gefunden wurden. Da diese nicht zweifelsfrei auszuschließen sind, sollten Hygienemaßnahmen auch zukünftig eingehalten werden.